

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



## 特許権

昭和48年11月15日

特許長官署

1. 発明の名称 ニクドウタイ セイホウ  
ビリジン誘導体の製法2. 発明者  
オオサカヒガノスヨシケユゲトヨウ  
大阪府大阪市東住吉区福里町の102  
マニダリヨウソクソク  
前田 勇三 (はかま)

3. 特許出願人 郵便番号 551

大阪府大阪市東区道修町3丁目13番地

(193) 猪野薬業株式会社

代表者 吉利一雄

4. 代理人 郵便番号 553

大阪市福島区繁岡上2丁目47番地

猪野薬業株式会社特許部 (電話 06-438-5861)

弁理士(6703) 岩崎光

上記付書類の自録

5. 明細書 /通

6. 委任状 /通

7. 請書副本 /通

⑯ 日本国特許庁

## 公開特許公報

⑮ 特開昭 50-77375

⑯ 公開日 昭50(1975) 6.24

⑰ 特願昭 48-128453

⑱ 出願日 昭48(1973) 11.15

審査請求 未請求 (全6頁)

庁内整理番号

7306 44

7043 44

⑲ 日本分類

16 E43/1  
30 B4⑳ Int.Cl<sup>2</sup>C07D213/62  
C07D213/89  
C07D215/20  
C07D215/361  
A61K 31/44  
A61K 31/47

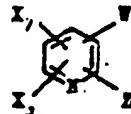
## 明細書

1. 発明の名称

ビリジン誘導体の製法

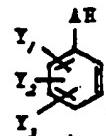
2. 特許請求の範囲

一般式



[式中、X<sub>1</sub>およびX<sub>2</sub>はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基またはハロゲンを表わし、Y<sub>1</sub>はハロゲンまたは2位もしくは3位を置換するニトロ基を表わし、Z<sub>1</sub>は加水分解によりCHRCOOH(但しRは水素またはアルキル基を表わす。)になる基を表わす。]で示される化合物またはそのガーオキサイドを

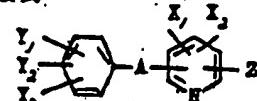
一般式



[式中、Aは酸素または硫黄を表わし、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>]

およびY<sub>2</sub>はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基またはハロゲンを表わし、これらの任意の2置換基は結合して脂環または芳香環を形成してもよい。]で示される化合物を反応させて

一般式



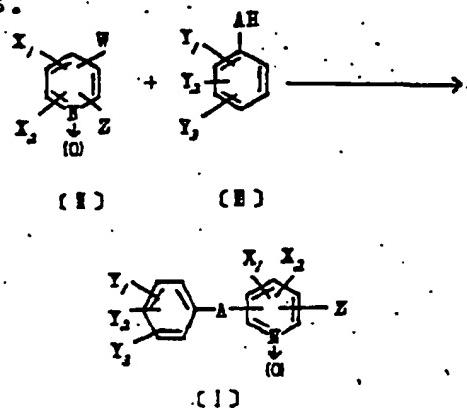
[式中、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>、Y<sub>3</sub>、AおよびZは前記と同意義を表わす。]で示される化合物またはそのガーオキサイドを得るかあるいは必要に応じて加水分解に付して対応するカルボン酸を得ることを特徴とするビリジン誘導体の製法。

3. 発明の詳細な説明

本発明はビリジン誘導体の製法に関し、その目的は優れた抗炎症作用(抗リウマチ作用を含む)および鎮痛作用を示し、医薬あるいはその合成中

固体として有用なピリクン誘導体を得る点にある。

本発明方法の要旨はニトロもしくはハログノビリジン誘導体またはそのヨーオキサイドにフェノール化合物またはチオフェノール化合物を反応させてフェノキシリジン誘導体またはチオフェニルビリジン誘導体あるいはそれらのヨーオキサイドを導る点にあり、下記の一般式によって示される。



[式中、 $X_1$  および  $X_2$  はそれぞれ水素、アルキル基または両者が結合して形成する置換基もしくは

たはそれらのヌーオキサイド〔I〕を得ることを目的とする。

本発明方法の原料ビリジン誘導体またはそのアントラキノン誘導体〔Ⅰ〕は加水分解によりカルボキシルメチル基またはローハルキルカルボキシメチル基となる基（例えば、それぞれのカルボン酸に対応するニトリル、アミド、エスチルなど）を有しており、かつ同一または相異なる1～2個のアルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブチルなど）で置換されていてもよいし、さらにそのビリジン環はベンゼン環のような芳香環またはクロバンチル環もしくはシクロヘキシル環のような脂環と結合していてもよい。反応させるフエニル化合物〔Ⅲ〕はアルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブチルなど）、アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブロキシなど）、カルバモイル基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アセチルオキシ基（例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブ

芳香環を表わし、 $\beta$ はハロゲンまたは $\alpha$ 位もしくは $\beta$ 位を置換するニトロ基を表わし、 $\gamma$ は加水分解により  $\text{CH}_2\text{COOH}$ (但し  $\gamma$  は水素またはアルキル基を表わす。)になる基を表わし、 $\delta$ は酸素または硫黄を表わし、 $\text{I}_1$ 、 $\text{I}_2$  および  $\text{I}_3$  はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基またはハロゲンを表わし、これらの任意の $\alpha$ 置換基は結合して脂環または芳香環を形成してもよい。)

すなわち、本発明方法は加水分解によりカルボキシルメチル基または $\alpha$ -アルキルカルボキシルメチル基となる基を有しており、かつハロゲン（例えば、臭素、塩素など）で置換されているかまたは2位もしくは6位にニトロ基を有するピリジン誘導体またはそのヨーオキサイド〔Ⅱ〕にフェニル化合物〔Ⅲ〕、すなわちフェノール類またはテオフェノール類を反応させてフェノキシピリジン誘導体もしくはテオフェニルピリジン誘導体ま

チルオキシなど)、アシルアミノ基(例えば、アルキルアシルアミノ、無機炭酸アシルアミノ、アリールアシルアミノなど)およびハロゲン(例えば、塩素、臭素など)から選ばれる同一または相異なる1～3個の置換基を有していてもよい。またそのベンゼン環に結合していてもよい芳香環としてはベンゼン環が脂環として例えばレクロベンチル環またはシクロヘキシル環がそれぞれ例示される。

本発明方法は塩基性物質（例えば、水素化アルカリ、水酸化アルカリ、炭酸アルカリ、炭酸水素アルカリ、酢酸アルカリなど）の存在下あるいは不存在下にピリジン濃縮物またはそのヨーオキサイド〔Ⅰ〕にフェニル化合物〔Ⅲ〕を結合させることにより実施される。反応は通常無溶媒下あるいは不活性溶媒（例えば、ピリジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ニトロベンゼン、メタノール、エタノールなど）中、室温ないし溶媒の沸点程度の温度において実施される。なお、フェノール類が反

応に供される場合には触媒として酸化第二銅、銅粉などの金属触媒を使用して反応を促進することを考慮してもよい。また液状の原料化合物の場合には反応溶媒と兼ねて用いることも可能である。

上記反応工程により得られたピリジン誘導体およびそのヨーオキサイド〔I〕はさらに必要に応じて加水分解に付される。ここで行われる加水分解はニトリル化合物、アミド化合物またはエステル化合物を対応するカルボン酸に変換する際に通常用いられる方法を経て行われればよく、水またはその他の含水溶媒中、酸（例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸、酢酸など）またはアルカリ（例えば、水酸化アルカリ、炭酸アルカリ、炭酸水素アルカリなど）を用いて室温または加熱下に行われる。なお、原料物質としてヨーオキサイドを使用しながら、ヨーオキサイドを目的化合物としない場合には各工程の前後で適宜還元し対応するピリジン誘導体に変換することを考慮すればよい。

かくして得られたピリジン誘導体またはそのヨーオキサイドはさらに分離、精製または製剤化の

本発明の目的化合物であるピリジン誘導体およびそのヨーオキサイド〔I〕ならびにその塩類は優れた抗炎症作用（抗リウマチ作用を含む）または鎮痛作用を示し、医薬またはその中間体として有用な化合物である。これらを医薬として使用するときは、錠剤、カプセル剤、粉剤などとしての経口投与または注射剤、坐薬などとしての非経口投与のいずれの方法も採用され得る。

以下実施例において本発明方法の実施試験を示す。

#### 実施例1

エチルヨー-(6-クロロ-3-ピリジル)プロピオネート10.7g、エノールムクドリ、炭酸カリウム粉末20.0g、および酸化鉛二銅1.3gをピリジン100mlに加え、油浴中55°Cで15時

間反応させる。冷却後、ハイフロースーパーセル/脱色炭を用いて沪過し、残渣をベンゼンで洗浄。洗液と沪液を合する。溶液を留去し、残渣をベンゼンに溶解し、10%水酸化ナトリウム水溶液および水で洗浄後乾燥し滤紙を留去する。残渣1.1gはシリカゲルカラムクロマトに付しヘキサン/ベンゼン(1:1)～ベンゼン溶出部より油状のエチルヨー-(6-エノキシ-3-ピリジル)プロピオネート2.6gを得る。

本品を20%水酸化カリウム水溶液23mlとエタノール23mlの混液に溶解し室温で3時間かきませた後溶液を留去する。残渣に水を加えて溶解した後炭酸性とし次いで炭酸水素ナトリウムでアルカリ性とし、クロロホルムおよびエーテルで洗浄する。脱色炭で処理後塩酸でpHとしエーテルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後溶液を留去すると、2-(6-エノキシ-3-ピリジル)プロピオン酸2.9gを得る。ヘキサン/エーテルより再結晶するとmp2~7.3°Cを示す。

#### 実施例2

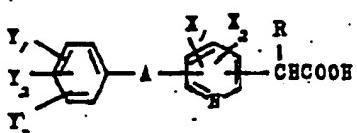
エタノール100mlおよび無水ジメチルホルムアミド100mlの混液に氷冷下より3%水素化ナトリウム0.61gを加えかきませる。水素化ナトリウムが溶解後エチルヨー-(6-エトロ-3-ピリジル)プロピオネートヨーオキサイド2.6gを加え20~25°Cで1時間かきませ、次いで溶液を留去する。残渣に冰水を加えた後搗碎し、クロロホルムで抽出する。抽出液を乾燥後溶液を留去し残渣2.5gをメタノールに溶解し、ラニニツケル/メタノールに2.5時間接触還元した後溶液を留去する。メタノールを留去後シリカゲルカラムクロマトに付し、ベンゼンおよびエーテル溶出部よりエチルヨー-(6-エノキシ-3-ピリジル)プロピオネート1.6gを得る。

本品を20%水酸化カリウム水溶液5mlおよびエタノール5mlの混液に溶解し、室温で3時間かきませた後エタノールを留去する。残渣を水に溶解し、塩酸性とした後炭酸水素ナトリウムでアルカリ性としクロロホルムおよびエーテルで洗浄する。脱色炭処理後塩酸でpHとし析出する結晶

を済取する。エーテルより再結晶し甲ノキ5~  
146°Cの2-(チーフエニキシ-3-ピリウム  
)プロピオン酸を得る。

## 実施例3-29

実施例1と同様に反応処理し下記の化合物を得る。



(以下余白)

実施例 No.	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	Y <sub>1</sub>	Y <sub>2</sub>	-A-	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> COOH	R	mp(°C)
3-1	H	H	H	H	2-0	H	H	*	H	23-24
3-2	p-CO <sub>2</sub>	H	H	H	2-0	H	H	*	H	153-153.5
3-3	p-CO <sub>2</sub>	H	H	H	2-0	H	H	*	Me	119-120
3-4	H	H	H	H	2-0	H	H	*	Me	93-93.5
3-5	H	H	H	H	2-0	H	H	*	H	123-124
3-6	H	H	H	H	2-0	H	H	*	H	133-134
3-7	p-O <sub>2</sub>	H	H	H	2-0	H	H	*	Me	102.5-103.5
3-8	p-CF <sub>3</sub>	H	H	H	2-0	H	H	*	H	25.5
3-9	p-O <sub>2</sub>	H	H	H	2-0	H	H	*	Me	21-22
3-10	H	H	H	H	2-0	H	H	*	Me	110-111
3-11	p-O <sub>2</sub>	H	H	H	2-0	H	H	*	Me	94-95
3-12	H	H	H	H	2-0	H	H	*	Me	112-113
3-13	H	H	H	H	2-0	H	H	*	Me	24-25
3-14	H	H	H	H	2-0	H	H	*	Me	132-134
3-15	p-CF <sub>3</sub>	H	H	H	2-0	H	H	*	Me	27-28
3-16	H	H	H	H	2-0	H	H	*	Me	113-115
3-17	H	H	H	H	2-0	H	H	*	Me	129-130.5
3-18	H	H	H	H	2-0	H	H	*	Me	101-102.5
3-19	H	H	H	H	2-0	H	H	*	Me	114.5-115.5
3-20	H	H	H	H	2-0	H	H	*	Me	92-93
3-21	H	H	H	H	2-0	H	H	*	Me	140-141
3-22	p-Hat	H	H	H	6-0	H	H	*	Me	13.5
3-23	p-O <sub>2</sub>	H	H	H	2-0	H	H	*	Bt	72-73
3-24	p-CF <sub>3</sub>	H	H	H	4-0	H	H	*	H	116-117
3-25	p-CO <sub>2</sub>	H	H	H	4-0	H	H	*	Me	104-107
3-26	p-CF <sub>3</sub>	H	H	H	2-0	H	H	*	Me	103-104.5
3-27	p-O <sub>2</sub>	H	H	H	4-0	H	H	*	Bt	112-116
3-28	p-COOH	H	H	H	2-0	H	H	*	Me	134-135
3-29	p-CF <sub>3</sub>	H	H	H	2-0	H	H	*	Me	15.5-15.7
3-30	p-O <sub>2</sub>	H	H	H	4-0	H	H	*	Me	15.0
3-31	p-COOH	H	H	H	2-0	H	H	*	Me	120-121(発泡)
3-32	p-O <sub>2</sub>	H	H	H	2-0	H	H	*	Me	120-121
3-33	p-O <sub>2</sub> O	H	H	H	2-0	H	H	*	Me	131.5-132.5
3-34	p-CO <sub>2</sub> O	H	H	H	4-0	H	H	*	Me	144.5
3-35	p-CF <sub>3</sub>	H	H	H	4-0	H	H	*	Me	120.5

実験番 号	$I_1$	$I_2$	$I_3$	-A-	$I_1$	$I_2$	-CH <sub>3</sub> OH	R' (C)	
	電流	電流	電流	電流	電流	電流	電流	電流	
69	2.3-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	4-0	H	H	H	3	Hg	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -
70	3,4-ベンジル	H	4-0	H	H	H	3	No	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
71	2,3-ベンジル	H	4-0	H	H	H	3	No	/3/-/32
72	H	H	4-0	H	H	H	3	No	/44/-/55
73	H	H	H	H	H	H	3	No	/2.5/-/27
74	H	H	H	H	H	H	3	No	/2.5/-/23
75	H	H	H	H	H	H	3	No	/3/-/32
76	2,3-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	4-0	H	H	H	3	No	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
77	S-Met.	H	H	4-0	H	H	3	No	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
78	H	H	H	H	4-0	H	3	No	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
79	H	H	H	H	4-0	H	3	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -

THE HAGUE

上記の中でも用いられる語は下の意味を表す。

卷之三

なお、 $T_1$ 、 $T_2$ および $T_3$ 個の例えば $-C_1$ とはベンゼン環の $\alpha$ 位をクロル基が置換していることを表わし、同様に $X_1$ および $X_2$ 個ではピリジン環上の置換基を表わす。- $A$ -基においては例えば $-O$ はピリジン環の $\beta$ 位がエーテル結合していることを表わす。

#### 実施例 80-82

接触還元の工程を除いてはすべて実施例 2と同様に反応操作し下記の化合物を得る。

ユー-(6-フエノキシ-3-ビリカル)プロピオン酸 $\beta$ -オキサイド、 $\Delta 1.71 \sim 1.76^\circ\text{C}$ 。

ヨー-(2-フエノキシ-3-ビリカル)プロピオン酸 $\beta$ -オキサイド、 $\Delta 1.00 \sim 1.01^\circ\text{C}$ (分解)。

エー-(6-( $\alpha$ -クロルフェノキシ)-3-ビリカル)プロピオン酸 $\beta$ -オキサイド、 $\Delta 1.86 \sim 1.87^\circ\text{C}$ 。

特許出願人 塩野義製薬株式会社

代理人 弁理士 岩崎 光謙



#### 手続補正書

(著先書に代えて)

昭和 48 年 2 月 11 日



特許庁長官 職

4 事件の表示 昭和 48 年特許願第 25153 号

2 発明の名称

ピリクン誘導体の製法

3 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区道修町 3 丁目 / 2 番地

名称 (192) 塩野義製薬株式会社

代表者 吉 和 一 雄

4 代理人

住所 大阪市福島区鶴町上 2 丁目 47 番地

塩野義製薬株式会社 特許部

(電話 06-438-3861)

氏名 弁理士 (6703) 岩崎 光謙

5 拒絶理由通知の日付 昭和 48 年 1 月 10 日 (発送日)



#### 特許 第50-77376(3)

△前記以外の発明者

キンダレ ヒカルカチコウ  
大阪府岸和田市東ケ丘町 808 の 55  
ヒロセ カリイ  
広瀬 勝己

#### △補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

#### △補正の内容

(1)明細書第 1 ページ末行の次に下記の文を挿入する。

「注: 上記表中のカルシウム塩は実施例 2 のものが水和物、実施例 2 が半水和物、実施例 3.0 および 3.5 が半水和物、実施例 5.7. 6.6. 6.9. 7.3 および 7.5 が半水和物、実施例 1.4. 1.5. 2.7. 3.3. 3.7 および 5.5 が半水和物であり、実施例 3.5 および 3.6 のものが半水和物である。」

以 上

昭 55 6.14 金

特許法第17条の2による補正の掲載  
 昭和48年特許願第128453号(特開昭  
 50-77375号 昭和50年6月24日  
 発行公開特許公報 50-7744号掲載)につ  
 いては特許法第17条の2による補正があったので  
 下記の通り掲載する。

Int.CP.	識別 記号	序内整理番号
207D213/62		7138 4c
213/89		7138 4c
215/20		7306 4c
215/36		7306 4c
II A61K 31/44		6617 4c
31/47		6617 4c

## △補正の対象

明細書の「特許請求の範囲」および「発明の詳  
細な説明」の部。

## △補正の内容

- (1)特許請求の範囲を別紙のとおり訂正する。
- (2)明細書の裏2行目の「ベンゼン環が脂環とし  
て例えば」を「ベンゼン環が、また脂環としては  
例えば」に訂正する。
- (3)同書15頁下から3行目と2行目の間に下記  
の文を挿入する。

## 「実施例3-89

実施例1と同様に反応操作し、下記の化合物を得る。

ユ-[6-(4-ヒドロキシフェニル)-3-  
-ピリジル]プロピオン酸、mp 167~169°C  
 ユ-[6-(4-アセチルオキシフェニル)-3-  
-ピリジル]プロピオン酸、161~163  
°C  
 ユ-[6-(4-イソプロピルフェニル)-3-  
-ピリジル]プロピオン酸、89~91°C

## 手続補正書

+意見書に代えて+

昭和55年3月12日

## 特許庁長官 聞

△事件の表示 昭和48年特許願第128453号

△発明の名称

ビリジン誘導体の製法

△補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区道修町3丁目12番地

名称 (ノ92) 塩野義製薬株式会社

代表者 吉利一雄

△代理人

住所 大阪市福島区荒端5丁目12番4号

塩野義製薬株式会社特許部

(電話06-458-3861)

氏名 弁理士(6703)岩崎光

△拒絶理由通知の日付 昭和 年 月 日 / 先送日



ユ-[6-(4-ブロピルフェニル)-3-

-ピリジル]プロピオン酸、mp 15~25°C

ユ-[6-(4-メチルフェニル)-3-

-ピリジル]プロピオン酸、mp 12~13°C

ユ-[6-(4-エチルフェニル)-3-

-ピリジル]プロピオン酸、mp 7~8°C

ユ-[6-(4-イソブチルフェニル)-3-

-ピリジル]プロピオン酸カルシウム、114~

119°C(分解)

以上

昭 55 6.14

(別紙)

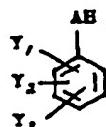
2特許請求の範囲

一般式



(式中、X<sub>1</sub>およびX<sub>2</sub>はそれぞれ水素、アルキル基または両者が結合して形成する環状もしくは芳香環を表わし、Wはハロゲンまたは2位もしくは4位を置換するニトロ基を表わし、Zは加水分解によりCH<sub>3</sub>COOH(但しZは水素またはアルキル基を表わす。)になる基を表わす。)で示される化合物またはそのN-オキシド化

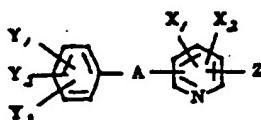
一般式



(式中、Aは酸素または硫黄を表わし、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>、およびY<sub>3</sub>はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキ

シ基、カルバモイル基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基またはハロゲンを表わし、これらの任意の2置換基は結合して脂環または芳香環を形成してもよい。)で示される化合物を反応させて

一般式



(式中、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>、Y<sub>3</sub>、AおよびZは前記と同様基を表わす。)で示される化合物またはそのN-オキシドを得るかあるいは必要に応じて加水分解に付して対応するカルボン酸を得ることを特徴とするピリラン誘導体の製法。

(以上)

- 4 -

- 5 -